

· 数据挖掘 ·

张佩青教授治疗膜性肾病用药规律挖掘研究

李莲花*, 陈新昌, 张佩青

(黑龙江省中医药科学院, 哈尔滨 150036)

[摘要] **目的:**基于中医传承辅助平台(V2.5)软件,分析张佩青教授治疗膜性肾病的用药经验。**方法:**收集张佩青教授门诊治疗膜性肾病的医案,录入“中医传承辅助平台(V2.5)”软件,采用该软件集成的规则分析、改进的互信息法、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类数据挖掘方法,结合专家本人校审,共同分析药物使用频次、对药配伍、组方特点等。**结果:**对筛选出的 110 个处方进行分析,处方中共出现中药 93 味,确定各种药物的使用频次,药物之间的关联规则,演化得到核心组合 16 个、新处方 8 个,张佩青教授确认药物组合及新处方为其治疗膜性肾病的核心用药。**结论:**张佩青教授治疗膜性肾病特点突出,用药准确细致,中医传承辅助平台(V2.5)软件分析结果与专家临床辨证论治心得基本吻合,该软件可用于名老中医临床经验分析与总结。

[关键词] 张佩青;膜性肾病;用药经验;中医传承辅助平台(V2.5)软件

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)12-0205-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016120205

Professor ZHANG Pei-qing's Medication Regulatory for Membranous Nephropathy

LI Lian-hua*, CHEN Xin-chang, ZHANG Pei-qing

(Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze Professor ZHANG Pei-qing's medical experience for membranous nephropathy based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (V2.5). **Method:** ZHANG Pei-qing's prescriptions for membranous nephropathy patients were collected and logged into the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (V2.5). Prescription frequency of drugs, combination of paired herbs and prescription characters were defined by using the software's integrated regularity analysis, improved mutual information, complex system entropy cluster, unsupervised hierarchical clustering and other data-mining methods and through Professor ZHANG Pei-qing's personal proofreading. **Result:** The 110 prescriptions were screened out and analyzed, involving 93 herbs. After determining the frequency of each herb and the association rules between all herbs, we got 16 core combinations and 8 new prescriptions, and these were confirmed as the core herbs for treating membranous nephropathy by Professor ZHANG Pei-qing. **Conclusion:** Professor ZHANG Pei-qing's prescriptions show outstanding characteristics in treating membranous nephropathy, with a high accuracy. The analytical results obtained by the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System were basically consistent with the professor's experience, indicating that the system can be used to analyze and summarize clinical experiences of famous veteran doctors of traditional Chinese medicine.

[Key words] ZHANG Pei-qing; membranous nephropathy; herbal administration experience; Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (V2.5)

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征中常见的一种病理类型,其特征性的

[收稿日期] 20150810(012)

[通讯作者] *李莲花,博士,主任医师,教授,从事中医药治疗膜性肾病的机制研究, Tel:13613678635, E-mail:13613678635@126.com

病理学改变是肾小球毛细血管上皮侧可见大量的免疫复合物沉积^[1],导致肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)增厚,足细胞功能受损,肾小球滤过膜屏障的完整性受到破坏,从而出现大量蛋白尿^[2],其中大量蛋白尿及其持续时间是影响 MN 患者预后的最重要因素^[3]。MN 的西医治疗以控制蛋白尿为主,但其治疗现状并不理想,大部分患者需要联合糖皮质激素及细胞毒类或免疫抑制剂治疗,如强的松,环磷酰胺,霉酚酸脂类,环胞素 A,抗 CD20 单克隆抗体,补体抑制剂(抗 C5 抗体),他克莫司,来氟米特,以及雷公藤多苷片等^[4]。MN 因其对激素及免疫抑制剂不敏感而属于难治性肾病综合征,需长疗程、大剂量应用激素及免疫抑制剂联合治疗,而此类药物不良反应多,并且不能够取得满意的疗效,因此,寻求安全有效治疗 MN 的药物,控制其蛋白尿的形成及其持续时间具有重大意义。近年来,大量临床研究充分表明,中药配合激素或免疫抑制剂治疗膜性肾病优于单纯西药的治疗效果。应用激素及免疫抑制剂的同时,加用中药治疗,不但可以减少激素及免疫抑制剂所带来的不良反应,而且能增强机体对激素及细胞毒类或免疫抑制剂的敏感性,从而取得很好的疗效^[5-6]。故此,经过长期的临床实践,中医肾病专家张佩青教授在中医理论的指导下,根据 MN 的病因病机、发病规律,进行辨证论治,制定了健脾补肾以培护根本、清热解毒利湿以祛邪、活血化瘀以祛除胶结的治疗大法,减少其蛋白尿及其持续时间,从而改善 MN 患者的预后,延缓进入终末期肾病的时间,其用药经验值得大家积极推广。故此,本文基于“中医传承辅助平台(V2.5)”软件,对张佩青教授治疗 MN 的用药规律进行了系统分析。

1 资料与方法

1.1 处方来源 收集 2012 年 1 月至 2015 年 4 月张佩青教授在黑龙江省中医医院专家门诊治疗膜性肾病患者的医案。

治疗膜性肾病,在应用激素及免疫抑制剂治疗的同时,加用中药治疗,不但能取得很好的疗效,且可以减少激素及免疫抑制剂所带来的不良反应。故此,服用中药治疗膜性肾病的患者能够定期复诊,为笔者观察中药治疗膜性肾病的效果提供了很好的回馈。经过筛选,共收集处方 110 首。

1.2 分析软件 “中医传承辅助平台(V2.5)”软件,由中国中医科学院中药研究所提供。

1.3 处方的录入与核对 将上述筛选后的处方录

入“中医传承辅助平台(V2.5)”软件中,并在录入完成后由双人负责数据的审核,以确保数据的准确性。处方录入完毕后,通过“中医传承辅助平台(V2.5)”软件中“数据分析”模块中的“方剂分析”功能,进行用药规律分析。

1.4 数据分析^[7-8]

1.4.1 提出数据源 进入“数据分析系统”,首先进入“医案分析”,在“西医疾病”项中输入“膜性肾病”,提取出 MN 患者的症状;然后进入“方剂分析”,在“西医疾病”项中输入“膜性肾病”,提取出治疗 MN 患者的全部处方。

1.4.2 MN 患者症状频率的统计 进入“数据分析系统”-“医案分析”-“症状排序”。将 MN 患者的症状出现的频次按照从多到少的顺序进行排列,并可以将得到的结果导出至 Excel 文件。

1.4.3 药物使用的“频次统计” 进入“数据分析系统”-“方剂分析”-“频次统计”。将所有方剂中每味药物出现的频次按照从多到少的顺序进行排列,并可以将得到的结果导出至 Excel 文件。

1.4.4 方剂“组方规律”分析 方剂“组方规律”分析,主要基于关联规则分析,进行数据挖掘^[9]。进入“数据分析系统”-“方剂分析”-“组方规律”-“用药模式”-“规则分析”。支持度个数(2 味或者 2 味以上药物同时出现的次数)设置为 22,置信度(当 A 药物出现时 B 药物出现的概率)设置为 0.9,按照药物组合出现的频次从多到少的顺序进行排序,点击“规则分析”分析所得组合的规则。

1.4.5 新方分析 新方分析,主要基于“熵聚类”和“改进的互信息法”进行数据分析^[9]。进入“数据分析系统”-“方剂分析”-“新方分析”-“聚类”-“提取组合”。首先进行聚类分析(核心算法包括改进的互信息法、复杂系统熵聚类),在聚类分析前,设定相关度为 8,惩罚度为 2,然后点击“提取组合”按钮,发现新组方(核心算法是无监督的熵层次聚类)。

2 结果

2.1 症状频率的统计 将膜性肾病患者的症状进行频率统计,见表 1。可见在膜性肾病患者的症状中,以尿中泡沫多、浮肿、乏力、腰酸为主。

2.2 药物使用的“频次统计” 将张佩青教授治疗膜性肾病患者的 110 首处方进行分析,对其中 93 味药物进行频次的统计,按照从多到少的顺序进行排列,经专家本人证实,在治疗有效的处方中,使用频次 ≥ 100 的药物有 3 味(党参、黄芪、山药);使用频

表 1 膜性肾病患者的症状

症状	频数	症状	频数	症状	频数
尿中泡沫多	99	口干	4	大便干	2
浮肿	97	汗出	4	呕吐	2
乏力	65	眼睑浮肿	4	月经量多	1
腰酸	46	腰痛	3	胸闷	1
头晕	15	头痛	2	鼻塞	1
恶心	4	腹胀	2	气短	1
口苦	4	咳嗽	2		

次在 80 ~ 99 次的药物有 5 味(桑椹子、土茯苓、薏苡仁、白花蛇舌草、金樱子);使用频次在 60 ~ 79 次的药物有 4 味(牛膝、半枝莲、甘草、枸杞子);使用频次在 40 ~ 59 次的药物有 3 味(茯苓、芡实、升麻);使用频次在 20 ~ 39 次的药物有 10 味(山萸肉、菟丝子、白茅根、女贞子、车前子、僵蚕、坤草、泽泻、炒白术、防风),见表 2。93 味出现频次在 20 次以上的药物中,补益药 9 味(党参、黄芪、山药、桑椹子、菟丝子、枸杞子、女贞子、炒白术、甘草),利水渗湿药 5 味(茯苓、白茅根、泽泻、薏苡仁、车前子),清热解毒药 3 味(白花蛇舌草、土茯苓、半枝莲),收敛固涩药 3 味(山萸肉、金樱子、芡实),活血化瘀药 2 味(牛膝、坤草),祛风药 2 味(升麻、防风),平肝熄风药 1 味(僵蚕)。根据药物频次的统计,提示张佩青教授在治疗膜性肾病时用药的集中性,突出了益气健脾固肾、解毒祛湿通络的治疗大法。

表 2 治疗膜性肾病患者的处方中频次 ≥ 20 次的药物

No.	药物	频数	No.	药物	频数	No.	药物	频数
1	党参	105	10	半枝莲	78	19	女贞子	29
2	黄芪	104	11	甘草	72	20	车前子	29
3	山药	100	12	枸杞子	68	21	僵蚕	26
4	桑椹子	94	13	茯苓	57	22	坤草	25
5	土茯苓	92	14	芡实	52	23	泽泻	23
6	薏苡仁	88	15	升麻	41	24	炒白术	23
7	白花蛇舌草	87	16	山萸肉	38	25	防风	20
8	金樱子	84	17	菟丝子	37			
9	牛膝	78	18	白茅根	31			

2.3 基于关联规则分析的方剂组方规律分析 方剂“组方规律”分析,主要基于关联规则分析,进行数据挖掘。支持度个数(2 味或者 2 味以上药物同

时出现的次数)设置为 22,置信度(当 A 药物出现时 B 药物出现的概率)设置为 0.9,按照药物组合出现的频次从多到少的顺序进行排序,出现频次 90 次以上,经专家本人确认有效的组合,见表 3。

表 3 治疗膜性肾病患者的处方中频次 ≥ 90 次的药物组合

No.	药物组合	频数	No.	药物组合	频数
1	车前子,白花蛇舌草	107	12	土茯苓,白花蛇舌草	93
2	车前子,党参	102	13	白花蛇舌草,山药	93
3	车前子,黄芪	102	14	白花蛇舌草,薏苡仁	93
4	车前子,茯苓	102	15	白花蛇舌草,山萸肉	91
5	车前子,山药	95	16	白花蛇舌草,牛膝	91
6	白花蛇舌草,党参	95	17	白花蛇舌草,僵蚕	91
7	白花蛇舌草,黄芪	95	18	白花蛇舌草,金樱子	91
8	白花蛇舌草,甘草	94	19	白花蛇舌草,桑椹子	90
9	白花蛇舌草,枸杞子	94	20	白花蛇舌草,半枝莲	90
10	白花蛇舌草,女贞子	94	21	白花蛇舌草,白茅根	90
11	白花蛇舌草,茯苓	94			

2.4 基于熵方法的方剂组方规律分析 进入“数据分析系统”-“新方分析”-“提取组合”,通过复杂系统熵聚类算法,有 16 个核心组合,见表 4。

表 4 基于复杂系统熵聚类分析治疗膜性肾病的核心组合

No.	核心组合 1	核心组合 2
1	肉桂,山药,桑椹子	山药,桑椹子,王不留行
2	黄芩,地黄,天花粉	黄芩,地黄,玉竹
3	白茅根,菟丝子,枸杞子	白茅根,菟丝子,巴戟天
4	地骨皮,升麻,巴戟天	升麻,麦冬,巴戟天
5	熟地黄,葫芦巴,刘寄奴	熟地黄,葫芦巴,葛根
6	川芎,丹参,地龙	川芎,丹参,赤芍
7	党参,厚朴,王不留行	黄芪,厚朴,大腹皮
8	茯苓,甘草,金樱子,白花蛇舌草	茯苓,甘草,泽泻,牡丹皮,白花蛇舌草

在以上核心组合提取的基础上,进一步通过无监督的熵层次聚类算法得到 8 个专家认可的新处方,见表 5。

3 讨论

“中医传承辅助平台(V2.5)”软件由中国中医科学院中药研究所与中国科学院自动化研究所联合开发,该软件采用规则分析、改进的互信息法、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类等方法,进行数据挖掘。

表 5 基于无监督的熵层次聚类分析治疗膜性肾病的新处方

Table 5 New prescriptions for treating membranous nephropathy based on hierarchical clustering entropy

No.	候选新处方
1	肉桂, 山药, 桑椹子, 王不留行
2	黄芩, 地黄, 天花粉, 玉竹
3	白茅根, 菟丝子, 枸杞子, 巴戟天
4	地骨皮, 升麻, 巴戟天, 麦冬
5	熟地黄, 葫芦巴, 刘寄奴, 葛根
6	川芎, 丹参, 地龙, 赤芍
7	党参, 厚朴, 王不留行, 黄芪, 大腹皮
8	茯苓, 甘草, 金樱子, 白花蛇舌草, 泽泻, 牡丹皮

可实现“数据录入、数据管理、数据查询、数据分析、分析结果输出、网络可视化展示”等功能。与以往分析方剂组方规律方法相比,“中医传承辅助平台”软件以频次为核心的显性经验分析,还运用复杂系统的熵方法,实现以关联为核心的隐形经验分析^[10]。

经过“中医传承辅助平台(V2.5)”软件分析统计,张佩青教授在治疗膜性肾病的处方中,常用的药物有党参、黄芪、山药、桑椹子、土茯苓、薏苡仁、白花蛇舌草、金樱子、牛膝、半枝莲、甘草、枸杞子、茯苓、芡实、升麻、山萸肉、菟丝子、白茅根、女贞子、车前子、僵蚕、坤草、泽泻、炒白术、防风等。这些药物主要集中在七大类。第一类是补益药,以党参、黄芪、山药、桑椹子、菟丝子、枸杞子、女贞子、炒白术、甘草为代表。黄芪与党参是参芪地黄汤的核心药物,二者合用,以健脾补肾、益气升阳、养血生津;山药常与炒白术合用以补气健脾、益气养阴;桑椹子、菟丝子、枸杞子、女贞子为滋阴补肾的常用药;同时配伍甘草以益气补中、调诸药。第二类是利水渗湿药,以茯苓、白茅根、泽泻、薏苡仁、车前子为代表。这 5 者皆可以利水渗湿,除此之外,茯苓可以健脾,白茅根则清热利尿,泽泻可以泄热,薏苡仁可以健脾、除痹、清热排脓,车前子可以利尿通淋。第三类是清热解毒药,以白花蛇舌草、土茯苓、半枝莲为代表。白花蛇舌草常与半枝莲合用,以清热解毒、利湿通淋;土茯苓还可以除湿、通利关节。第四类是收敛固涩药,以山萸肉、金樱子、芡实为代表。山萸肉为六味地黄丸的核心药物,可以补益肝肾、收敛固涩;金樱子与芡实皆可以益肾固精,后者还可以健脾、除湿。第五类是活血化瘀药,以牛膝、坤草为代表。牛膝为独活寄生汤的要药,在活血通经的同时,还滋补肝肾、强筋

骨、利水通淋、引火(血)下行;坤草则可以活血利水消肿。第六类是祛风药,以升麻、防风为代表。湿为阴邪,常缠绵不解,重着难除,而“风能胜湿”,升麻和防风可以发表散风、渗湿止痛。第七类是平肝熄风药,以僵蚕为代表。僵蚕具有息风止痉、祛风止痛、化痰散结的功效。

张佩青教授认为,膜性肾病的病因病机多为本虚标实,正虚邪实:本虚主要在于肺脾肾功能失调及气、血、精、阴阳亏损;标实有水湿、湿热、血瘀、痰浊等^[11]。本病正虚邪恋,治疗当以扶正祛邪,使得正胜则邪去,邪去则正安。故此,张教授根据其病因病机进行辨证论治,制定了健脾补肾以培护根本、清热解毒利湿以祛邪、活血化瘀以祛除胶结的治疗大法,拟以补益药为君药,利水渗湿药和清热解毒药共为臣药,佐以活血化瘀药、收敛固涩药、祛风药、平肝熄风药,使以甘草调诸药,是集中医药理论、现代研究和临床经验为一体以治疗膜性肾病的理想组方,其用药经验值得大家积极推广。

[参考文献]

[1] 史伟. 膜性肾病概况[J]. 临床肾脏病杂志, 2009, 9(5): 196-197.

[2] 陈以平, 邓跃毅. 特发性膜性肾病[J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2007, 8(8): 435-437.

[3] Nachman P H, Jennette J C, Falk R J. Primary glomerular disease [J]. Clin Experim Nep, 2012, 16(2): 987-1066.

[4] 邢昌赢. KDIGO 指南解读: 特发性膜性肾病治疗[J]. 指南与共识, 2012, 32(12): 928-931.

[5] 杨凤文, 檀金川. 膜性肾病的中西医结合治疗进展[J]. 医学综述, 2009, 15(13): 2019-2020.

[6] 宋立群, 韩淑娟. 膜性肾病中西医结合治疗进展[J]. 河南中医, 2012, 32(4): 528-529.

[7] 李健, 卢朋, 唐仕欢, 等. 基于中医传承辅助系统的治疗肺癆方剂组方规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 18(2): 254-259.

[8] 卢笑晖, 单琦玮. 基于中医传承辅助系统分析卢尚岭教授治疗头痛病用药经验[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 5-10.

[9] 杨洪军, 唐仕欢, 卢朋. 中医传承辅助平台的开发与应用[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2013: 45-49.

[10] 唐仕欢, 陈建新, 杨洪军, 等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(2): 225-228.

[11] 李莲花, 于卓, 张佩青. 张佩青治疗膜性肾病经验[J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2012, 13(1): 6-7.

[责任编辑 邹晓翠]